

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1963

THÈSE

204<sup>no</sup>

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

GANEM Max

Né le 14 Décembre 1934 à Sousse (Tunisie)

Présentée et soutenue Publiquement le :

1963

---

MYELOME MULTIPLE

---

Président : Mr. G. MARCHAL, Professeur.

---

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V<sup>e</sup>

---



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1963

n°

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

GANEM Max

Né le 14 Décembre 1934 à Sousse (Tunisie)

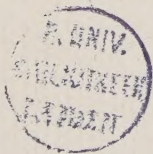
Présentée et soutenue Publiquement le :

---

MYELOME MULTIPLE

---

Président : Mr. G. MARCHAL, Professeur.



---

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V<sup>e</sup>

---



## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.

*Membre de l'Institut*

1<sup>er</sup> ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

2<sup>e</sup> ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

## I. — PROFESSEURS

1<sup>o</sup> CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

## a) Professeurs titulaires :

|                                                                     | MM.                |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie . . . . .                                                  | DELMAS (A.)        |
| Anatomie pathologique . . . . .                                     | DELARUE (J.)       |
| Anesthésiologie . . . . .                                           | BAUMANN (J.)       |
| Biochimie médicale . . . . .                                        | { JAYLE (M.-F.)    |
|                                                                     | { SCHAPIRA (G.)    |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . .   | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale . . . . .                                         | FAUVERT (R.)       |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                          | BERNARD (J.)       |
| Embryologie . . . . .                                               | GIROUD (A.)        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) . . . . . | N...               |
| Histologie . . . . .                                                | VERNE (J.)         |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                            | JOANNON (P.)       |
| Médecine du Travail . . . . .                                       | DESOILLE (H.)      |
| Médecine légale . . . . .                                           | PIEDELIEVRE (R.)   |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . .                | FASQUELLE (R.)     |
| Parasitologie . . . . .                                             | GALLIARD (H.)      |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                   | HUGUIER (J.)       |
| Pathologie exotique . . . . .                                       | LAVIER (G.)        |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                      | MERKLEN (F.-P.)    |
| Pathologie médicale . . . . .                                       | MILLIEZ (P.)       |
| Pathologie respiratoire . . . . .                                   | TURIAF (J.)        |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                     | BOUDIN (G.)        |
| Pharmacologie . . . . .                                             | CHEYMOL (J.)       |
| Physiologie . . . . .                                               | { BINET (L.)       |
|                                                                     | { BARGETON (D.)    |
| Physiologie et pathologie obstétricale . . . . .                    | LEPAGE (F.)        |
| Physique médicale . . . . .                                         | { DOGNON (A.)      |
|                                                                     | { DJOURNO (A.)     |
| Radiologie médicale . . . . .                                       | DESGREZ (H.)       |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . .         | N...               |
| Thérapeutique . . . . .                                             | CONTE (M.)         |

## b) Professeurs à titre personnel :

|                                          |                   |
|------------------------------------------|-------------------|
| Biochimie médicale . . . . .             | { DESGREZ (P.)    |
|                                          | { POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale . . . . .              | BOURLIERE (F.)    |
| Embryologie . . . . .                    | TUCHMANN (H.)     |
| Hygiène et médecine préventive . . . . . | DEPARIS (M.)      |
| Parasitologie . . . . .                  | BRUMPT (L.-G.)    |
| Pathologie chirurgicale . . . . .        | LAURENCE (G.)     |
| Pharmacologie . . . . .                  | LÉVY (Mlle J.)    |
| Physiologie . . . . .                    | PARROT (J.)       |
| Physique médicale . . . . .              | KELLERSHOHN (L.)  |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a) Professeurs titulaires :

|                                                                                                 | MM.                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . .                                         | REDON (H.)                             |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                                    | MOUQUIN (M.)                           |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                               | Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-L.) |
|                                                                                                 | Cochin . . . . . LEGER (L.)            |
|                                                                                                 | Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)        |
|                                                                                                 | Pitié . . . . . CORDIER (G.)           |
|                                                                                                 | Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)    |
|                                                                                                 | Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)      |
|                                                                                                 | Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)          |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) . . . . .                     | FÈVRE (M.)                             |
| Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) . . . . .                            | MERLE d'AUBIGNÉ (R.)                   |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . .                                   | GAUDART d'ALLAINES (F. de)             |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) . . . . .                                     | MATHEY (J.)                            |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                     | DECOURT (J.)                           |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . .                                      | LAMY (M.)                              |
| Clinique gynécologique (Broca) . . . . .                                                        | FUNCK-BRENTANO (P.)                    |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) . . . . .                         | DEGOS (R.)                             |
| Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) . . . . .                                   | CATHALA (J.)                           |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . .                                   | MOLLARET (P.)                          |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . .                        | DELAY (J.)                             |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . .                                           | HAMBURGER (J.)                         |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . .                                             | MARCHAL (G.)                           |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . .                                | CASTAIGNE (P.)                         |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                   | Boucicaut . . . . . LENÈGRE (J.)       |
|                                                                                                 | Broussais . . . . . SOULIÉ (P.)        |
|                                                                                                 | Cochin . . . . . JUSTIN-BESANÇON (L.)  |
|                                                                                                 | Cochin . . . . . BROUET (G.)           |
|                                                                                                 | Hôtel-Dieu . . . . . BARIÉTY (M.)      |
|                                                                                                 | Lariboisière . . . . . SÈZE (S. de)    |
|                                                                                                 | Pitié . . . . . DREYFUS (G.)           |
|                                                                                                 | Saint-Antoine . . . . . KOURILSKY (R.) |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) . . . . .                 | DEBRAY (C.)                            |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . .                                           | GENNES (L. de)                         |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . | DEROT (M.)                             |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . .                                                   | DAVID (M.)                             |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . .                                                   | GARCIN (R.)                            |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                               | Baudelocque . . . . . LACOMME (M.)     |
|                                                                                                 | Foch (Suresnes) . . . . . MERGER (R.)  |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . .                                   | VARANGOT (J.)                          |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . .                                                 | RENARD (G.)                            |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . .                                      | AUBRY (M.)                             |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . . . .                      | LELONG (M.)                            |
| Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . . . .                                       | MARIE (J.)                             |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . . . .                                             | BERNARD (E.)                           |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . . . .                                 | MICHAUX (L.)                           |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . .                                 | COSTE (F.)                             |
| Clinique stomatologique (Pitié) . . . . .                                                       | DECHAUME (M.)                          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . .                                       | ROUX (M.)                              |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . .                                       | LEMAIRE (A.)                           |
| Clinique toxicologique . . . . .                                                                | GAULTIER (M.)                          |
| Clinique traumatologique . . . . .                                                              | PADOVANI (P.)                          |
| Sémiologie médicale . . . . .                                                                   | DOMART (A.)                            |
| Sémiologie et clinique chirurgicales . . . . .                                                  | POILLEUX (F.)                          |
| Clinique urologique (Necker) . . . . .                                                          | COUVELAIRE (R.)                        |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . .                                | TURPIN (R.)                            |

### b) Professeurs à titre personnel :

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| Médecine . . . . . | BOUR (H.)      |
|                    | LHERMITTE (F.) |
|                    | PEQUIGNOT (H.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

|                                                                      | MM.                                                                                                                                                                              |                                    | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                   | CABROL (C.)<br>COUINAUD (C.)<br>GILLOT (C.)<br>OLIVIER (G.)                                                                                                                      | Orthopédie . . . . .               | JUDET (R.)<br>MEARY (R.)<br>POSTEL (M.)<br>RAMADIER (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Anatomie pathologique . . . . .                                      | GAUTHIER-VILLARS (M <sup>lle</sup> P.)<br>pr. s. ch.<br>ABELANET (R.)<br>BUSSER (F.)<br>CHOMETTE (G.)<br>GOUYGOU (Ch.), m. conf.<br>NEZELOFF (Ch.)<br>ORCEL (L.)<br>PAILLAS (J.) | Oto-rhino-Laryngologie . . . . .   | DEBAIN (J.)<br>PIALOUX (P.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Anesthésiologie . . . . .                                            | KERN (E.)<br>VOURC'H (G.)                                                                                                                                                        | Parasitologie . . . . .            | GOLVAN (Y.)<br>LAPIERRE (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bactériologie . . . . .                                              | BARBIER (P.)<br>CHRISTOL (D.)<br>LE MINOR (L.)<br>TOURNIER (P.)                                                                                                                  | Pathologie chirurgicale . . . . .  | BARCAT (J.)<br>BINET (J.-P.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>GERBONNET (G.)<br>CHATELIN (C.-L.)<br>DUBOST (Ch.)<br>DUBOST (Cl.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GARBAY (M.)<br>GARNIER (H.)<br>(Cl. de) GAUDART d'ALLAINES<br>GERMAIN (A.)<br>LATASTE (J.)<br>LEVEQUE (B.)<br>LOYGUE (J.)<br>MERCADIER (M.)<br>NATALI (J.)<br>PELLERIN (D.)<br>PERROTIN (J.)<br>ROBERT (H.)<br>THOMERET (G.)                                                                                                                                                                                                |
| Biochimie médicale . . . . .                                         | BAULIEU Et. m. conf.<br>BOURILLON (R.)<br>CARTIER (P.)<br>DREYFUS (J.-Cl.)<br>GONNARD (P.)<br>KRUH (J.)<br>JEROME (H.)                                                           | Pathologie exotique . . . . .      | SCHNEIDER (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Biologie appliquée à l'Education<br>Physique et aux Sports . . . . . | PLAS (F.)                                                                                                                                                                        | Pathologie expérimentale . . . . . | BENHAMOU (J.-P.)<br>BERTHAUX (P.)<br>BOIVIN (P.)<br>CROSNIER (J.)<br>HARTMANN (L.)<br>LÉPER (J.)<br>MAURICE (J.)<br>MIKOL (Cl.)<br>RICHEL (G.)<br>AUSSANNAIRE (M.)<br>BOUVIER (J.)<br>BOUVRAIN (Y.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISAUD (H.)<br>BROCARD (H.)<br>BUGE (A.)<br>CATINAT (J.)<br>CHRÉTIEN (J.)<br>COBLENTZ (B.)<br>CONTAMIN (F.)<br>COURY (C.)<br>ÉTIENNE (J.-P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.)<br>HIMBERT (J.)<br>HOUSSET (E.)<br>LAROCHÉ (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>MACREZ (C.)<br>MOREAU (L.)<br>NICK (J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.) |
| Carcinologie . . . . .                                               | BOIRON (M.)<br>DENOIX (P.)<br>MATHE (G.)<br>SELIGMANN (M.)                                                                                                                       | Pathologie médicale . . . . .      | JOSEPH (R.)<br>LAFOURCADE (J.)<br>LEPERCQ (G.)<br>MANDE (R.)<br>NOZZICHON (P.)<br>POLONOVSKI (C.)<br>ROSSIER (A.)<br>VIALATTE (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dermato-Syphiligraphie . . . . .                                     | GIVATTE (J.)<br>DUPERRAT (B.)                                                                                                                                                    |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Electro-Radiologie . . . . .                                         | LEDoux-LEBARD (G.)                                                                                                                                                               |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hématologie . . . . .                                                | BESSIS (M.)<br>BILSKI-PASQUIER (G.)<br>DAUSSET (J.)<br>DUHAMEL (G.)                                                                                                              |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Histologie . . . . .                                                 | COUJARD (R.), pr. s. ch.<br>MAROIS (M.)<br>RACADOT (J.)                                                                                                                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hydrologie . . . . .                                                 | BESANÇON (F.)<br>CORNET (A.)                                                                                                                                                     |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hygiène . . . . .                                                    | BOYER (J.) pr. s. ch.<br>BLANCHER (G.)<br>CORRE-HURST (M <sup>me</sup> L.)<br>SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)                                                                               |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Maladies infectieuses . . . . .                                      | BASTIN (R.)<br>DUPONT (V.)                                                                                                                                                       |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Médecine légale . . . . .                                            | DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)<br>HADENGUE (A.)                                                                                                      |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Médecine du travail . . . . .                                        | ALBAHARY (C.)                                                                                                                                                                    |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Neuro-chirurgie . . . . .                                            | PERTUISET (B.)                                                                                                                                                                   |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Obstétrique . . . . .                                                | GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEVY (J.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>SENEZE (J.)<br>SUREAU (C.)<br>THOYER-ROZAT (J.)                         |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ophtalmologie . . . . .                                              | BRÉGEAT (P.)<br>DUBOIS (A.)<br>SARAUX (H.)                                                                                                                                       |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                | MM.                                                                                                        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacologie . . . . .        | BOISSIER (J.)<br>LECHAT (P.)<br>BARRES (G.)<br>DEJOURS (P.)<br>DURAND (J.)                                 |
| Physiologie . . . . .          | GIRARD m. conf.<br>HUGELIN (A.)<br>SCHERRER (J.)<br>CHANTEUR (J.)<br>COUGEROT (L.), m. conf.<br>pr. s. ch. |
| Physique médicale . . . . .    | GREMY (F.) m. conf.<br>MILHAUD (G.)<br>PELLERIN (P.)<br>ROUCAYROL (J.-Cl.)<br>TUBIANA (M.) m. conf.        |
| Pneumo phthisiologie . . . . . | KREIS (S.)<br>MEYER (A.)<br>RENAULT (P.)                                                                   |

|                                 | MM.                                                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Psychiatrie . . . . .           | PICHOT (P.)                                                           |
| Psychiatrie infantile . . . . . | DENIKER (P.)<br>DUCHE (D.)<br>FLAVIGNY (H.)<br>LAPRESLE (J.)          |
| Rhumatologie . . . . .          | DELBARRE (F.)                                                         |
| Stomatologie . . . . .          | CERNEA (P.)<br>CHAPUT (M <sup>me</sup> A.) m. c. agr.<br>GRELLET (M.) |
| Thérapeutique . . . . .         | CHASSAGNE (P.)<br>LAMOTTE (M.)<br>MARCHE (J.)                         |
| Urologie . . . . .              | AUVERT (J.)<br>MOULONGUET (A.)<br>QUENU (L.)                          |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                                 | MM.                                                        |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .              | DEBEYRE (J.)                                               |
| Clinique chirurgicale . . . . . | ABOULKER (P.)<br>ANFLINE (A.), pr. s. ch.<br>VERNE (J.-M.) |
| Clinique médicale . . . . .     | PERRAULT (M.)<br>RAMBERT (P.)<br>THIEFFRY (S.)             |
| Clinique obstétricale . . . . . | GRASSET (J.)<br>MAYER (M.)                                 |

|                                                     | MM.                          |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|
| Clinique ophtalmologique . . . . .                  | DESIGNES (P.)<br>OFFRET (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngo-<br>logique . . . . .    | MADURO (R.)                  |
| Clinique pédiatrique et pué-<br>riculture . . . . . | LAPLANE (R.)                 |
| Clinique psychiatrique . . . . .                    | BARUK (H.)                   |
| Clinique urologique . . . . .                       | KUSS (R.)                    |

### IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie . . . . .           | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | RUDLER (J.) Pr. s. ch.   |

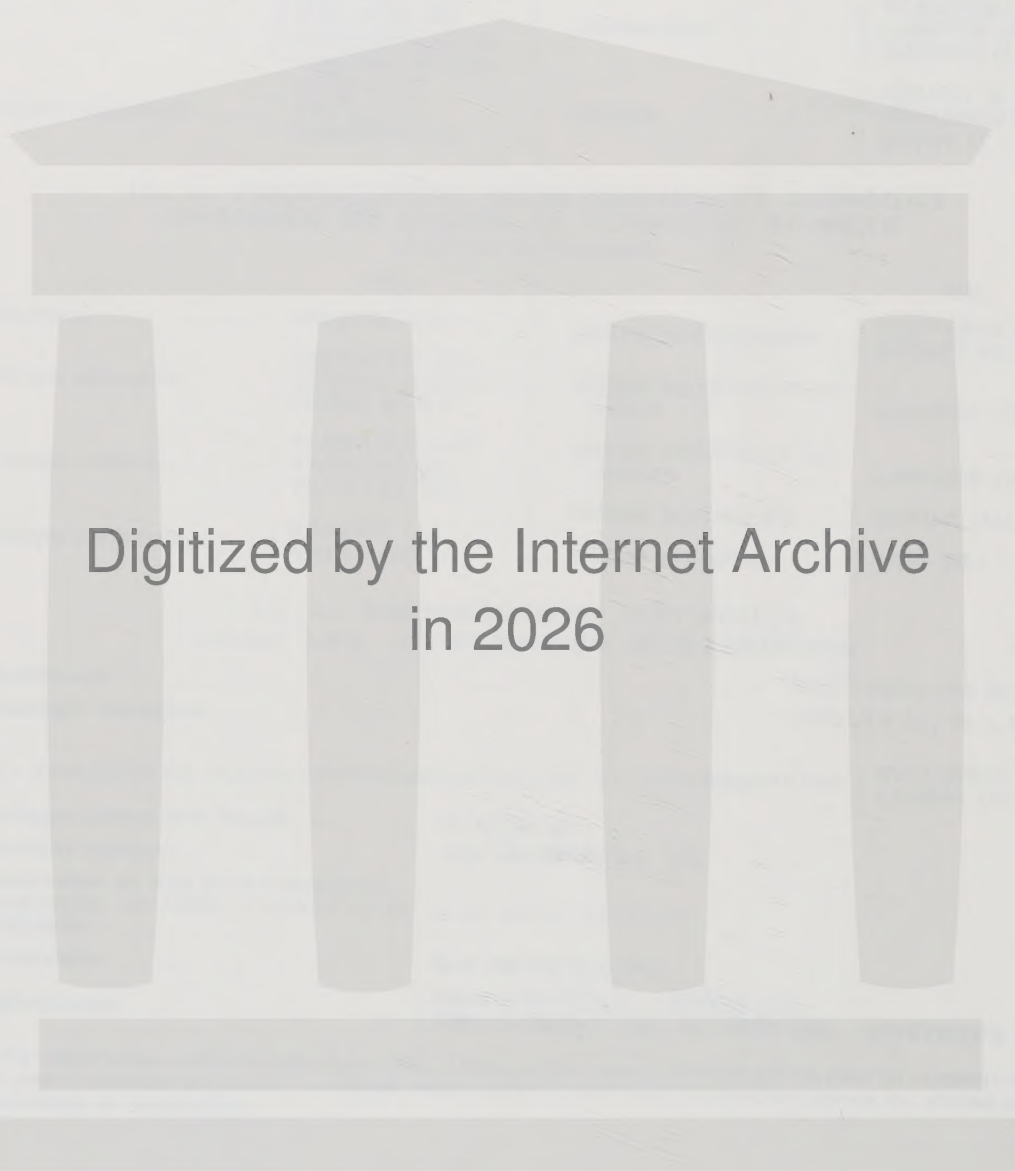
### V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

|                                                                                                         |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Secrétaire général de la Faculté . . . . .                                                              | M. LENA (J.)                                                                       |
| Secrétaire principal . . . . .                                                                          | Mlle CHAINTREUIL (G.)                                                              |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la<br>Médecine . . . . . | M. le Docteur HAHN (A.)                                                            |
| Conservateur . . . . .                                                                                  | Mlle DUMAITRE (P.)                                                                 |
| Bibliothécaires . . . . .                                                                               | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.) |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550217\\_0035](https://archive.org/details/IA41550217_0035)

A mon Frère HECTOR, sa Femme MARIE et leurs enfants

A mon Frère JOSEPH, sa Femme MARIE et leurs enfants



A Madame et Monsieur SAUJES.

Directeur du "Toit Familial"







A Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de la Chaire de Clinique  
des Maladies du Sang à la  
Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Hôpitaux.

Membre de l'Académie de Médecine.

qui m'a fait le très grand honneur  
de présider cette séance,

qu'il veuille bien trouver ici  
l'expression de ma reconnaissance  
et de mon profond respect.



## AVANT-PROPOS

Durant les deux années de Résidency passées dans un Hôpital New-Yorkais, il m'a été donné de suivre quatre cas de myélome multiple dont l'étude a soulevé en moi un très vif intérêt.

Je n'exposerai point ici ces malades chez qui, le déroulement général de la maladie n'offrait rien de particulier. Au fil des lectures occasionnées par cette étude, j'ai essayé de grouper les grandes données classiques et plus récentes sur le myélome multiple, glânées dans l'abondante littérature et de les classer dans des rubriques simples et synthétiques.

Ce travail n'a pas la prétention d'apporter une quelconque contribution à l'étude de cette maladie, et ne pourrait à la rigueur que donner au lecteur, une vue d'ensemble schématique de l'aspect multilatéral et intéressant que présente cette maladie.

A la fin de cet exposé, le lecteur trouvera toute la bibliographie de l'année 1961-1962, listée par ordre alphabétique et classée par paragraphes d'étude. Cette bibliographie est copiée sur l'INDEX MEDICUS édition 1962.



## PLAN D'ETUDE

HISTORIQUE

DEFINITION

PATHOGENESE ET PHYSIOPATHOLOGIE

CONDITIONS D'APPARITION

- Fréquence
- Age, sexe, race

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Lésions osseuses
  - macroscopiquement
  - microscopiquement
- Lésions extra-osseuses

ASPECTS CLINIQUES

- Dans un stade préclinique
- L'évolution initiale
- A l'examen

LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

LE SYNDROME RADIOLOGIQUE

LE SYNDROME RENAL

LE SYNDROME MEDULLO-HEMATOLOGIQUE

- Examen du sang
- Examen de la moelle

LE SYNDROME HUMORAL

LES ABERRATIONS DU METABOLISME PROTIDIQUE

- Introduction
- Protéines sériques anormales
- Cryoglobulinémie
- Albumose de Bence-Jones
- La substance para-amyloïde

TRAITEMENT

- Chimiothérapie
- ACTH et Cortico-stéroïdes
- Irradiations
- Soins généraux

DUREE DE LA MALADIE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE 1962



## HISTORIQUE

L'histoire de cette maladie commence à propos d'un marchand qui souffrait de "mollities et fragilitas ossium" et qui présentait dans ses urines de grandes quantités de "matière animale". Le malade était suivi par les docteurs Mc Intyre et Watson, et un échantillon d'urine fut examiné par Sir Henry Bence Jones qui y décela la présence d'une singulière albumine thermosoluble et en décrivit les caractéristiques particulières en 1848.

En 1873, Rustizky, assistant de Von Recklinghausen, donna à la maladie, le nom de Myélome Multiple.

En 1889, Kahler, montre que le syndrome fait de douleurs osseuses, de déformations des os, de protéinurie thermosoluble et de cachexie, permet de reconnaître cliniquement la maladie.

Avant 1900, l'on croyait que différentes espèces cellulaires étaient responsables de la tumeur chez différents individus. Ce fut alors que James H. Wright établit la relation entre le myélome multiple et le plasmocyte, arrivant à la conclusion que le néoplasme provient de la prolifération anormale de ces cellules. Ses conclusions furent depuis confirmées à plusieurs reprises, spécialement depuis l'introduction de la ponction sternale.

L'introduction de la radiographie et la découverte de l'électrophorèse, complétée plus récemment par l'introduction de l'immunoelectrophorèse, contribuèrent largement à l'étude de cette maladie.

## DEFINITION

Le myélome multiple est une maladie maligne caractérisée par la prolifération néoplasique des précurseurs du plasmocyte, dérivés des cellules réticulo-endothéliales.

Le plus souvent multiple, et au sein de la moelle osseuse, cette prolifération anarchique est assez souvent diffuse, infiltrant la rate, le foie, les reins ou les ganglions, tandis que très rarement elle se limite à la formation de tumeurs solitaires (plasmocytomes) qui peuvent se développer n'importe où dans le corps.



Enfin, cette maladie est caractérisée par un trouble profond du métabolisme protidique, se traduisant par une variété de tableaux cliniques devant lesquels le diagnostic devrait être systématiquement envisagé et démontré ou éliminé.

## PATHOGENESE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La cause du myélome est inconnue. Les grands traits cliniques sont attribués à la localisation de la tumeur et à l'anomalie du métabolisme protidique.

Cette maladie est considérée comme un processus néoplasique prenant naissance au sein de la moelle osseuse et intéressant principalement le squelette.

Si ce désordre semble être principalement diffus dans la moelle osseuse, il s'accompagne parfois de tumeurs osseuses solitaires et l'on peut même de temps en temps trouver à l'autopsie des nids de plasmocytes à localisation extra-osseuse. On ignore si ces dernières lésions sont des métastases provenant d'un foyer osseux, ou si elles prennent naissance à partir d'éléments cellulaires précurseurs in situ, en réponse à un stimulus.

Contrairement aux leucémies, il est impossible de démontrer le rôle déclenchant d'agents physiques (radiations) ou chimiques.

On pourrait cependant postuler une étiologie bactérienne ou virale à cause de l'association d'une prolifération plasmocytaire et de la présence anormale dans le plasma de globulines apparentées aux anticorps.

POTTER, FABEY, PILGRIM, ont pu reproduire dans une lignée de souris une tumeur comportant plusieurs des caractéristiques de la tumeur myélopateuse. Toutefois, à l'exception de chez la souris, il n'existe aucune preuve de l'origine infectieuse de la maladie chez l'homme.

MEYER, a également étudié le myélome multiple sur culture de tissus et a fourni l'évidence que la protéine de Bence Jones et la Gamma globuline sont directement produites par le plasmocyte anormal in vitro.



## CONDITIONS D'APPARITION

Souvent, dans les antécédents immédiats l'on retrouve un traumatisme.

## FREQUENCE

Maladie considérée comme très rare, il y a une vingtaine d'années, le myélome multiple a dans ces dernières années, été observé avec une fréquence accrue. Il est difficile de dire si ce fait est dû à l'amélioration des conditions et critères du diagnostic ou à une augmentation de fréquence de la maladie, et il n'existe pas de statistique valable.

MAGNUSON ET MOLONEY ont remarqué que pour six malades adultes atteints de leucémie, ils voyaient dans leur clinique un cas de myélome multiple ; ce qui porterait le pourcentage de cette dernière maladie à 1 pour 100.000 habitants. Mais de telles statistiques peuvent être trompeuses et il vaudrait mieux dire avec MAC MAHON et CLARK que vers l'âge de 70 ans, la maladie a une chance sur 1.000 de se déclarer.

Si l'on tient compte de l'accroissement progressif du nombre de vieillards dans notre société, il faudrait donc s'attendre à un accroissement de la fréquence de la maladie.

## AGE, SEXE, RACE

Il s'agit donc d'une maladie des sujets âgés, que l'on rencontre très rarement avant la quatrième décade. La majorité des cas est rencontrée vers la soixantaine, le pourcentage diminue avec l'accroissement de l'âge des sujets.

Il est également admis que généralement, la maladie est trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

MAC MAHON et CLARK ont remarqué que chez les Noirs Américains, la maladie était plus fréquente que chez les Blancs Américains et qu'elle se déclarait à un plus jeune âge.



## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

### LES LESIONS OSSEUSES

#### - Macroscopiquement,

ce sont des tumeurs multiples, développées dans la moelle des os, généralement petites, visibles seulement à la coupe, mais parfois faisant saillie à la surface de l'os.

C'est une tumeur molle, rouge, très vasculaire, qui fait disparaître le tissu osseux en son sein et généralement respecte le périoste.

On les retrouve dans les os à moelle rouge, surtout les côtes, les vertèbres, le sternum, le crâne, les parties proximales du fémur et de l'humérus.

Enfin, les fractures spontanées sont assez fréquentes : surtout au niveau du rachis avec tassement vertébraux et au niveau des côtes.

#### - Microscopiquement,

la tumeur est composée de plasmocytes ou d'éléments cellulaires très semblables dont la description sera faite plus loin.

### LES LESIONS EXTRA OSSEUSES,

rénales, médullo-hématologiques, nerveuses et autres seront décrites plus bas à propos des grands syndrômes dont elles sont directement la cause.

## ASPECTS CLINIQUES

Comme dans de nombreuses maladies cancéreuses, les aspects cliniques du myélome multiple varient avec le stade de la maladie.



- Dans un stade préclinique,

les récents développements dans l'étude de la maladie ont permis de reconnaître un certain nombre d'anomalies dont la découverte a une importance capitale pour l'établissement du diagnostic avant le développement de manifestations cliniques évidentes.

L'hospitalisation devenant plus fréquente ainsi que la pratique d'examen de laboratoire de routine, peuvent mettre en évidence une lésion ostéolytique sur radiographie, une vitesse de sédimentation accélérée, une anémie ou bien une protéinurie non expliquées.

Le plus souvent, les malades dans cette catégorie viendront consulter pour des manifestations extraosseuses de la maladie : par exemple, un syndrome anémique, ou une protéinurie sans évidence de défaillance rénale, des symptômes étroitement liés à un substratum dysprotéïnémique comme des troubles vasculaires secondaires à une cryoglobulinémie et des troubles de la coagulation sanguine. Parfois, ce sera une propension aux infections et en particulier la récurrence d'épisodes infectieux pulmonaires, ou encore les symptômes et signes sont liés à l'infiltration amyloïde de divers organes et tissus.

Ainsi, dans le groupe important des malades dont le squelette est radiologiquement normal au début, l'on pourrait sur les données cliniques précitées soupçonner le diagnostic et le confirmer par la ponction médullaire et l'électrophorèse du sérum sur papier.

- L'évolution initiale

de la maladie est marquée par de la faiblesse progressive, de l'anorexie, un amaigrissement et parfois, de la fièvre, des nausées et des vomissements.

Dans les 81 cas de myélome multiple étudiés par MAGNUSSON et MOLONEY, l'on note les fréquences suivantes des différents signes et symptômes :

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Douleurs                           | 75 %   |
| Amaigrissement                     | 65 %   |
| Anorexie, Nausées, vomissements    | 36 %   |
| Splénomégalie                      | 16 %   |
| Hépatomégalie                      | 23,5 % |
| Lésions du Système Nerveux Central | 16 %   |
| Anémie                             | 90 %   |



|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Vitesse de Sédimentation accélérée | 86 %   |
| Protidémie et rapport S/G anormaux | 61,5 % |
| Albuminurie                        | 70 %   |
| Albumose de Bence Jones            | 31 %   |
| Urémie                             | 38,5 % |
| Lésions ostéolytiques              | 68 %   |
| Fractures pathologiques            | 51 %   |
| Ostéoporose                        | 43,5 % |

L'anémie qui presque toujours accompagne le myélome multiple, ainsi que les signes digestifs sont plus tard aggravés par l'atteinte rénale et les infections.

Les douleurs, très souvent intenses, nécessitant l'usage de médicaments opiacées, sont un signe prodromique de la maladie. Elles relèvent de différents mécanismes : envahissement de la moelle osseuse par le processus myélomateux, douleurs radiculaires par compression ou envahissement des racines nerveuses, douleurs des fractures pathologiques, et parfois même, douleurs péri articulaires simulant une arthrite. Les douleurs dorsales sont le résultat de fractures pathologiques des dernières vertèbres et sont aggravées par les mouvements, la toux ou un éternuement, parfois même la simple pression d'une main sur le lit du malade suffit à les réveiller.

- A l'examen,

on trouve des signes peu spécifiques, tels que pâleur, évidence d'amaigrissement, parfois hépatomégalie et splénomégalie.

Les lésions cutanées et les masses tumorales évidentes ne sont pas très fréquentes, mais elles constituent des points d'élection pour une aspiration ou une biopsie.

Il faut citer parmi les signes secondaires à la dysprotéïnémie, les signes secondaires à l'amyloïdose, tels une macroglossie, des papules, des nodules cutanées, un purpura ou une alopécie. La présence de cryoglobulinémie peut entraîner des dégâts capillaires provoquant ecchymoses et purpura dont l'apparition est déjà favorisée par des troubles de la coagulation sanguine. La cryoglobuline peut aussi être la cause d'un syndrome très proche du syndrome de Raynaud et se compliquant d'ulcères et de nécrose de la peau.



## LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

L'atteinte du système nerveux est fréquente dans le myélome multiple et s'explique par plusieurs mécanismes.

La compression de la moelle épinière ou des racines nerveuses peut se produire par pression directe d'un plasmocytome ou par l'infiltration plasmocytaire des structures péri-nerveuses.

L'occlusion vasculaire peut se traduire par de profondes perturbations des fonctions motrices et sensitives.

L'une des complications les plus dramatiques, est la compression brusque de la moelle épinière par vertèbre pathologique effondrée ou par une masse tumorale installant ainsi une paraplégie avec troubles sphinctériens, nécessitant une action immédiate de décompression médullaire suivie d'irradiation locale du plasmocytome. Parfois cette complication s'établit d'une manière plus insidieuse.

L'électrophorèse du liquide céphalorachidien met parfois en évidence la présence de globulines anormales comme dans le sérum.

A côté des plasmocytomes et de l'infiltration plasmocytaire, des fractures vertébrales par tassement il faut encore citer comme cause de compression ou d'infiltration nerveuses, les dépôts de substance para-amyloïde.

Récemment, VICTOR et OSSERMAN ont mis l'accent sur l'incidence des polynévrites dans l'évolution des maladies malignes et en particulier dans le cancer bronchogénique.

Il faut citer les manifestations cérébrales telles que confusion, désorientation et obnubilation psychique que l'on ne peut mettre sur le compte d'urémie, de perturbations électrolytiques ou d'atteinte directe du système nerveux central par le processus myélomateux.

Il est également intéressant de citer une autre manifestation cérébrale, le "coma paraproteinemicum" qui serait la conséquence des perturbations circulatoires dans le territoire cérébral, dues à la viscosité du sérum.



## LE SYNDROME RADIOLOGIQUE

Très fréquemment dans le myélome multiple, on trouve des lésions osseuses, et dans 90 % des cas l'examen radiographique les met en évidence

- L'image radiologique classique est celle de lésions ostéolytiques radiotransparentes, à l'emporte-pièce, dont la taille varie entre quelques millimètres et plusieurs centimètres de diamètre. Rarement, elles atteignent une très grande taille et franchissent le cortex osseux. Généralement le périoste est respecté. Caractéristiquement, il y a peu ou pas de réaction ostéoblastique. Ces lésions sont habituellement multiples et siègent le plus souvent dans la voûte crânienne, les vertèbres, les côtes, la ceinture pelvienne et parfois même la ceinture scapulaire. Tandis que la lésion peut être apparemment unique ou solitaire, presque invariablement, dans l'évolution ultérieure d'autres régions seront affectées.

Bien que très évocatrices du myélome multiple, ces lésions ostéolytiques peuvent être la traduction radiologique de métastases ou d'autres tumeurs.

- L'ostéoporose diffuse est presque quasi constante et bien souvent négligée ou attribuée à l'âge, la post-ménopause ou à d'autres conditions métaboliques.
- Enfin, les fractures spontanées sont des complications bien connues ; elles siègent très souvent aux vertèbres, aux côtes et os longs. À l'emplacement des fractures, il ne semble pas y avoir de processus ostéolytique, mais une infiltration osseuse, non identifiable radiologiquement en est le substratum.

## LE SYNDROME RENAL

Dans 60 à 90 % des cas, il y a protéinurie et l'urémie est fréquemment la complication terminale de cette maladie.

Le "rein myélomateux" constitue le classique tableau de l'atteinte rénale, encore que sa fréquence d'apparition au cours de la maladie, soit jusqu'à présent mal établie.



Dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium du tubule, on note la présence de vacuoles et de bâtonnets de globuline anormale de faible poids moléculaire.

Dans la lumière des tubules, il y a des cylindres dont l'aspect est parfois lamellaire et qui sont très souvent entourés de cellules géantes à nombreux noyaux. Ces cellules géantes sont pour certains auteurs un syncytium d'épithélium tubulaire et pour d'autres des macrophages. Avec l'extension de ce processus, l'épithélium tubulaire dégénère entraînant un amincissement de la paroi du tubule qui se dilate et devient tortueux. Finalement, le néphron disparaît, remplacé par du tissu fibreux.

Les glomérules sont apparemment épargnés, cependant des études récentes portant sur 16 cas (KOBERNICK et WHITESIDE) ont mis en évidence un épaississement de la membrane basale, indépendamment des lésions décrites plus haut.

De nombreuses études du fonctionnement rénal dans le myélome multiple ont mis en évidence l'atteinte du glomérule et du tubule. Cependant, dans cette maladie, il existe en dehors de la protéinurie de nombreux facteurs pouvant entraver le fonctionnement rénal ; chez ces malades il faut prendre en considération, la présence d'une anémie, l'augmentation de la viscosité sanguine, les infections, l'hypercalcémie, la présence de calculs urinaires ou de néphrocalcinose, ainsi que des degrés variables de néphrosclérose.

L'urémie est donc très fréquente, avec ses manifestations cliniques et humorales en tous points semblables à l'urémie relevant d'une étiologie différente, à l'exception que l'urémie du myélome multiple s'accompagne très rarement d'une hypertension artérielle. Quand l'urémie s'installe sur ce "rein myélomateux", l'évolution est irréversible et accélérée.

Enfin, de nombreux auteurs ont montré que la pyélographie intra-veineuse utilisée comme procédé d'étude d'une protéinurie d'origine obscure s'est soldée par l'insuffisance rénale grave et mortelle chez certains malades que l'autopsie montra par la suite atteints de myélome multiple.

## LE SYNDROME MEDULLO-HEMATOLOGIQUE

Tandis que la symptomatologie et les données de l'examen clinique du malade sont peu spécifiques, l'examen médullo-hématologique et humoral apporte des arguments diagnostiques fondamentaux.



## Examen du sang

La crase sanguine peut être profondément perturbée et une proportion de 10 % de manifestations hémorragiques diverses est rapportée dans certaines études.

Ces tendances hémorragiques consistent principalement en épistaxis, hémorragies cutanées et gingivales, ainsi que digestives et urinaires.

En plus des dégâts causés aux capillaires par l'augmentation de la viscosité du sérum, les globulines anormales peuvent former des complexes avec des facteurs de la coagulation : la pro-accélélerine, la proconvertine, la prothrombine, le fibrinogène et peut-être même le calcium peuvent être inhibés par l'action des protéines anormales.

Une anémie se développe presque toujours au cours du myélome multiple, elle est en général normocyte, normachrome. Parfois, on peut avoir une mégaloctose, mais celle-ci n'est pas habituellement accompagnée d'anisocytose ou de poikilocytose comme dans la maladie de Biermer. Cette anémie devient sévère et réfractaire à tout traitement en cas d'envahissement massif de la moelle osseuse par les plasmocytes. Des phénomènes hémolytiques mal définis, la défaillance rénale et les infections, contribuent également à cette anémie.

On note également des phénomènes de pseudoagglutination qui seraient responsables de la formation de rouleaux et d'aggrégats érythrocytaires.

La vitesse de sédimentation est le plus souvent considérable.

OSSEMAN rapporte dans la lignée blanche une leucopénie qui peut être, soit fonction du stade de la maladie, soit la conséquence directe de la thérapeutique. Cette leucopénie, selon le même auteur, peut s'accompagner d'une proportion de 40 à 50 % de formes immatures et très rarement peut prendre l'aspect d'une leucémie à plasmocytes. Il note également la possibilité rare d'une éosinophilie importante pouvant parfois atteindre 46 %. Enfin il peut y avoir une thrombocytopénie.

## Examen de la moelle osseuse

Il apporte des arguments décisifs.



A cause de l'aspect souvent en nappes isolées de la prolifération plasmocytaire au sein de la moelle osseuse, la ponction médullaire peut être négative et il faut alors la répéter dans des endroits différents : sternum, crête iliaque, apophyses épineuses des vertèbres. L'on aura parfois même recours à la biopsie médullaire.

Dans les cas typiques, les lames montrent une diminution des éléments normaux et des nappes de plasmocytes. Ici encore on retrouve la présence d'hématies agglutinées en rouleaux ou en aggrégats sur un fond de préparation bleuté dû à la présence de protéines anormales. Les cellules peuvent être des plasmocytes adultes, mais dans d'autres cas il s'agit d'éléments plasmoblastiques très immatures, proches des cellules réticulaires.

Leur aspect est bizarre. Le noyau, volumineux et excentrique, contient de la chromatine peu dense et un large nucléole. Le cytoplasme est abondant, se colore en bleu foncé et compte parfois des pseudopodes ; l'on y trouve des vacuoles et autres inclusions cytoplasmiques.

OSSERMAN fait remarquer que l'aspect de ces cellules varie considérablement de malade à malade. On peut rencontrer tous les degrés depuis les plasmoplastes géants, les formes intermédiaires, jusqu'aux plasmocytes adultes. Souvent les lames sont bigarrées.

La proportion de ces cellules varie de 2 à 90 %. Sur des préparations pauvres en éléments cellulaires, un faible nombre de plasmocytes doit faire suspecter fortement le diagnostic et déclencher la mise en évidence de la maladie par d'autres moyens, cytologiques ou biochimiques.

Comme l'a montré OSSERMAN, il est parfois très difficile sur des arguments morphologiques ou numériques de distinguer les plasmocytes malins du myélome multiple, de la plasmocytose fréquemment associée à une hyperglobulinémie que l'on rencontre dans diverses maladies telles, la cirrhose du foie, l'endocardite subaiguë, l'agranulocytose, les maladies collagènes comme la polyarthrite chronique rhumatoïde, la sarcoïdose, les infections chroniques, la tuberculose et le cancer.

Cependant, très rarement au cours de ces affections retrouve-t-on l'aspect immature et bizarre des plasmoblastes tels qu'ils se présentent dans le myélome multiple.

Ainsi, dans une faible proportion de cas, en l'absence de lésions ostéolytiques, d'albumose de Bence Jones, ou d'anomalies de l'électrophorèse du plasma, il peut être impossible de faire le diagnostic définitif et l'abstention thérapeutique doublée d'une surveillance attentive sont la règle.



## LE SYNDROME HUMORAL

L'étude des protéines fera l'objet d'un paragraphe spécial.

### - La calcémie

est fréquemment élevée et cela n'est pas surprenant si l'on considère l'atteinte généralisée du squelette. Cette fréquence de l'hypercalcémie varie de 20 à 40 % selon différentes statistiques. L'hypercalcémie a pour conséquence une hypercalciurie et des dépôts calcaires dans l'épithélium du tubule. A l'autopsie, on peut remarquer la présence d'importants dépôts calcaires dans le rein.

Quoique dans une certaine mesure, l'augmentation de la diurèse et la corticothérapie puissent renverser ce processus, l'évolution en est généralement progressive et irréversible.

### - La phosphorémie

est habituellement normale ou légèrement augmentée ; mais elle peut être très élevée en présence de maladie rénale chronique et d'urémie.

### - La phosphatase alcaline

est en règle générale normale ou légèrement augmentée.

### - L'acide urique

est très fréquemment élevée dans le myélome multiple même en l'absence d'atteinte rénale.

De même que dans la leucémie et autres circonstances où il y a une prolifération et une lyse rapides de cellules cancéreuses, l'hyperuricémie est liée à l'accélération du métabolisme des acides nucléiques. Il est à noter qu'en dépit des chiffres parfois très élevés de l'uricémie, la goutte est une complication très rare du myélome multiple.



## LES ABERRATIONS DU METABOLISME PROTIDIQUE

L'étude du métabolisme protidique dans le myélome multiple offre une opportunité unique d'explorer les mécanismes fondamentaux de la formation des anticorps et le rôle de cellules spécifiques dans la synthèse des protéines ; elle offre également la possibilité d'essayer de rattacher toute une gamme de conditions dysprotéïnémiques aux modalités de prolifération des plasmocytes, depuis la simple hyperactivité jusqu'à l'explosion néoplasique.

Un intérêt plus fondamental réside dans le fait que les protéines anormales peuvent engendrer des lésions tissulaires par des réactions physicochimiques ou d'autoimmunité. Il est déjà bien établi qu'une dysprotéïnémie peut causer des lésions vasculaires, des troubles de la crase sanguine, une baisse sensible de la synthèse des anticorps, des lésions rénales et toute une symptomatologie résultant des dépôts de substance para-amyloïde.

On peut étudier les anomalies protidiques en les groupant en trois paragraphes : les protéines sériques anormales, l'albumose de Bence Jones et la substance para-amyloïde.

- Disons en guise d'introduction,

Qu'il est généralement admis que les plasmocytes anormaux produisent directement les protéines sériques anormales et la protéine de Bence Jones. L'évidence de cette fonction est indirecte et basée largement sur la baisse des protéines anormales dans le sérum et l'urine après traitement par l'uréthane ou plus rarement après excision chirurgicale d'une tumeur solitaire. Récemment, les méthodes immunohistochemiques et immunoélectrophorétiques (GRABAR et WILLIAMS) ont démontré la présence de ces protéines anormales au sein du plasmocyte.

PUTNAM et ses collaborateurs ont montré que chaque malade fabrique sa propre et spécifique protéine anormale.

C'est encore à PUTNAM et ses collaborateurs que nous devons des éclaircissements sur les divers aspects de la synthèse des protéines dans le myélome multiple. A l'aide d'isotopes, ces chercheurs ont montré que les protéines du myélomes ne sont pas des produits de dégradation des protéines tissulaires, mais qu'elles sont directement synthétisées à partir des réserves azotées.



- Les protéines sériques anormales,

sont responsables de l'augmentation de la protidémie rencontrée dans 50 à 70 % des cas. Néanmoins, leur présence peut ne pas modifier le taux de la protidémie.

Si au cours de diverses maladies (cirrhose du foie, collagénoses, infections chroniques, cancers) on peut rencontrer une hyperprotidémie avec hypergammaglobulinémie, la bande globulinique typique à l'électrophorèse du sérum du malade se rencontre presque exclusivement dans le myélome multiple, la macroglobulinémie et quelques rares cas de lymphomes malins.

L'électrophorèse sur papier a contribué largement à l'établissement plus précoce du diagnostic et à l'étude plus précise des protéines dans le myélome multiple. La protéine anormale se présente comme une bande étroite et homogène, le plus souvent localisée au début de la bande des gammes globulines. Moins souvent elle se situe entre les gamma et les beta globulines ou bien dans la fraction beta. Très rarement la rencontre-t-on au niveau des alpha globulines. Avec la seule électrophorèse sur papier, on retrouve la protéine anormale dans 70 à 80 % des cas. Bien que la mobilité électrophorétique de la globuline varie d'un malade à l'autre, elle reste cependant constante chez un même malade durant toute l'évolution de la maladie.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, l'albumine décroît tandis qu'augmente la globuline anormale qui peut à elle seule constituer alors jusqu'à 70 % de la protidémie.

Si l'on a établi l'étrange ressemblance entre la globuline de type gamma rencontrée dans le myélome multiple et les gamma globulines normales, PUTNAM et ses collaborateurs ont établi des distinctions immunologiques et une spécificité individuelle. Les macroglobulines possèdent également cette spécificité individuelle et immunologique.

Les méthodes d'ultracentrifugation ont montré que les globulines du myélome multiple ont des constantes de sédimentation de 6 à 7 unités Swedberg ce qui correspond à un poids moléculaire de 160.000. Ces valeurs sont semblables à celles trouvées pour les gamma globulines normales. Parfois, dans le myélome multiple avec globuline de type beta on trouve des constantes plus élevées. Ces méthodes d'ultracentrifugation ont été très précieuses dans la détection des macroglobulines dont le poids moléculaire est aux environs de 1.000.000. PUTNAM a également démontré que les propriétés physicochimiques et antigéniques des macroglobulines sont différentes de celles des gamma globulines.



Enfin, PUTNAM et ses collaborateurs ont établi des différences de structure chimique entre les gamma globulines normales et les globulines du myélome, et ces différences dans la composition des acides aminés sont responsables des particularités électrophorétiques et antigéniques des globulines du myélome.

- Il faut à ce point inclure dans cette étude

le problème des relations entre le myélome multiple et la macroglobulinémie et je rapporterai ici l'opinion de OSSERMAN à ce sujet. Ces relations ont reçu une attention particulière depuis la description en 1944 par Waldenström du syndrome qui porte son nom.

Le problème est centré non pas sur les formes typiques de chacune de ces maladies que l'on pourrait assez bien différencier sur leurs caractéristiques cliniques et biochimiques, mais sur l'interprétation des cas intermédiaires, en particulier, les rares cas de macroglobulinémie bien documentée avec des lésions ostéolytiques, et ceux de myélome multiple s'accompagnant de globulines à poids moléculaire élevé.

Les ressemblances : ces deux maladies semblent bien représenter un désordre de la prolifération des cellules du système réticulo-endothélial qui seraient capables de se différencier soit dans le sens plasmocytaire, soit dans le sens lymphocytaire. L'on y retrouve dans toutes les deux l'élaboration de protéines anormales qui à l'électrophorèse sont homogènes et migrent dans des zones bien définies. L'anémie, les troubles circulatoires en rapport avec l'augmentation de la viscosité du sérum et les troubles de la crase sanguine peuvent être les symptômes dominants des deux maladies.

Les différences majeures : il est très rare de voir des lésions ostéolytiques dans la macroglobulinémie ; son allure clinique générale ressemble davantage aux lymphomes avec hépatomégalie et splénomégalie, adénopathies. Si l'on y rencontre très rarement une albumose thermosoluble, le rein est en général épargné.

Une différenciation majeure est finalement apportée par l'individualisation des protéines sériques au moyen de l'immunoélectrophorèse.

- La cryoglobulinémie

Une caractéristique particulière de certaines globulines du myélome et des macroglobulines est leur précipitation sous l'effet du froid, formant ainsi un gel ferme ou un précipité par floculation.



Ce phénomène est réversible quand on réchauffe le sérum.

On peut mettre en évidence des cryoglobulines dans diverses maladies chroniques s'accompagnant d'hypergammaglobulinémie parmi lesquelles il faut citer la polyarthrite chronique rhumatoïde, le lupus érythémateux, la périartérite noueuse, l'endocardite d'Osler, le paludisme et le kala-azar.

Cependant, la présence de cryoglobulines en quantités énormes (plus de 100 mg/100 cc) indique généralement la présence de troubles plasmocytaires ou d'une prolifération lymphoïde y compris la macroglobulinémie.

L'importance clinique de la cryoglobulinémie découle de l'atteinte vasculaire provoquée par sa précipitation dans les petits vaisseaux. Ainsi, on peut voir apparaître un purpura, des ecchymoses, de l'urticaire et des occlusions vasculaires avec leurs séquelles sérieuses, après exposition au froid.

#### - L'albumose de Bence Jones .

Selon PUTNAM, cette protéine n'est pas un produit dérivé du catabolisme des globulines anormales ; elle est synthétisée à partir d'acides aminés et serait même le précurseur dans la formation des globulines du myélome ; elle est fabriquée dans les plasmocytes.

Chaque jour des quantités pouvant aller jusqu'à 20 et 30 gr. sont éliminées dans les urines. Quand on pense que la ration alimentaire quotidienne de l'adulte fournit 70 à 90 gr. de protides, il devient évident que ces quantités d'albumose éliminées constituent une déviation protidique considérable des besoins métaboliques habituels. Cette excrétion remarquable se poursuit indépendamment de l'apport protidique exogène.

A cause de son faible poids moléculaire, sa clearance rénale est très rapide ce qui explique sa très faible concentration dans le sérum. L'électrophorèse sur papier est en général incapable de la mettre en évidence dans le sérum et la méthode plus sensible de l'immunoélectrophorèse seule permet de les visualiser.

Cette albumose a des constantes de sédimentation de 3 à 4 unités Svedberg correspondant à un poids moléculaire 4.400.

ZINNEMAN et ses collaborateurs ont repris des études avec électrophorèse du sérum et de l'urine. Selon cet auteur, 10 à 25 % des malades ne présentent pas à l'électrophorèse du sérum la bande caractéristique ; ce sont ces mêmes malades qui présentent une élimination quasi constante de paraprotéines urinaires.



A l'électrophorèse de l'urine, la bande des protéines de Bence Jones homogène est bien délimitée et peut se trouver n'importe où entre les alpha et les gamma globulines.

La présence d'albumose de Bence Jones dans les urines est très caractéristique du myélome multiple.

- La substance para amyloïde

La classification, la composition chimique et la pathogénèse des dépôts amyloïdes dans divers tissus sont encore matière à controverse.

OSSERMAN se basant sur des découvertes récentes conclut que le mécanisme de formation de ces dépôts ressemble beaucoup au processus de la synthèse des gamma globulines par les plasmocytes et la substance amyloïde s'apparente aux gamma globulines comme l'ont montré les réactions chimiques et immunologiques.

L'amylose secondaire que l'on trouve associée aux maladies suppuratives chroniques, à la tuberculose, la lèpre, la polyarthrite chronique rhumatoïde, la maladie de Hodgkin, est très voisine de celle déclenchée expérimentalement par hyperimmunisation du cheval ou par l'administration prolongée de caséine ou d'acides ribonucléiques au rat et au lapin. Cette amylose secondaire intéresse principalement le foie, la rate, les ganglions, les reins et les surrénales et a de grandes affinités pour le rouge congo. Cette substance est apparemment élaborée par les plasmocytes dérivés du système réticulo endothélial du parenchyme des organes et des ganglions. La ribonucléo protéine cytoplasmique se transforme en glycoprotéine et tandis que la cellule dégénère, il se forme des aggrégats extra cellulaires amorphes.

Chez près de 10 % des malades présentant un myélome multiple, on retrouve dans les tissus des dépôts de substance para amyloïde (amylose primitive). Caractéristiquement, ces dépôts se trouvent sur la langue et le tube digestif, le coeur et les vaisseaux, la peau et les tissus périarticulaires ainsi que sur les nerfs et leur racines. Cette substance para amyloïde a très peu d'affinité pour le rouge congo.

Les observations d'OSSERMAN portant sur 12 cas d'amylose primitive confirment en les complétant les théories et observations de MAGNUS-LEVY et APITZ. Tous les 12 malades avaient des protéines anormales dans les urines à l'électrophorèse et présentaient une plasmocytose médullaire. Chez 6 de ces malades, des lésions osseuses se développèrent au cours de la maladie. Les autres malades mouraient des conséquences de l'infiltration amyloïde principalement sur le coeur.



OSSERMAN prétend que la protéine de faible poids moléculaire diffuserait à travers les capillaires, dans les tissus et à l'endroit où elle rencontrerait des polysaccharides complémentaires, elle se fixerait, créant ainsi des complexes insolubles.

Il faut reconnaître que l'hypothèse faisant du myélome multiple et de l'amylose primitive des aspects du même dérèglement plasmocytaire, est très séduisante.

## TRAITEMENT

Le myélome multiple est une maladie inévitablement fatale et singulièrement résistante à la plupart des traitements.

### CHIMIOThERAPIE

Dans quelques cas rares, des rémissions ont été attribuées à différents produits, tels que la moutarde à l'azote, le TEM, etc... Ces produits de même que les antifoliques et antinéoplasiques, sont en général inefficaces.

Cependant, dans certaines statistiques, 20 % des malades traités correctement par l'uréthane ont eu des rémissions subjectives et objectives de bonne qualité. Après une semaine de traitement, les douleurs s'atténuent, tandis qu'en 4 à 5 semaines, on peut noter une amélioration sanguine avec diminution du pourcentage des plasmocytes à la ponction médullaire et également une baisse de l'élimination protidique urinaire avec une chute de la concentration des globulines anormales dans le sérum. Rarement, peut-on observer une amélioration des images radiologiques avec diminution de la tailles des lésions ostéolytiques et recalcification générale.

Cependant, l'uréthane est un produit qui peut être parfois mal toléré et son absorption s'accompagne de troubles digestifs variés, d'une atteinte hépatique, d'une aggravation des lésions rénales préexistantes, de neutropénie.

L'on pourrait toutefois retenir ce médicament si l'on considère l'inefficacité des autres agents chimiothérapeutiques.



## ACTH ET CORTICOSTEROIDES

L'utilisation de ces médicaments a apporté des déceptions. Cependant, les corticoïdes peuvent être utiles comme traitement d'appoint d'une anémie sévère surtout si celle-ci s'accompagne d'une composante hémolytique : ainsi pourrait-on diminuer la quantité de sang à transfuser. De même, si se développent un purpura et des hémorragies liés à une thrombocytopénie, on devrait utiliser les corticoïdes.

Enfin, les corticoïdes peuvent être utiles dans le contrôle d'une hypercalcémie.

## IRRADIATIONS

Dans le traitement du myélome multiple, on a utilisé un grand nombre d'isotopes radioactifs, tels le P 32, l'I 131, le Sr 89, le Ca 45 et le Y 90. Cependant leur utilisation a remporté très peu de succès thérapeutiques et actuellement, ils sont considérés comme inutiles.

Par ailleurs, l'utilisation locale des rayons X sur des lésions ostéolytiques, les fractures pathologiques et les plasmocytomes, a été très fructueuse dans de nombreux cas. On observe en général une régression des douleurs, et une diminution de la taille du plasmocytome irradié, avec recalcification des lésions ostéolytiques et consolidation des fractures.

L'irradiation générale du corps par Rayons X pour myélome multiple disséminé a été proscrite.

## SOINS GENERAUX

La plupart des malades atteints de myélome multiple sont des gens âgés chez qui la décalcification osseuse est le résultat combiné des effets de la maladie et de la simple ostéoporose sénile. Ce fait est d'autant plus crucial que le malade est un grabataire et ainsi un effort particulier pour préserver l'ambulation doit être fait.

En association avec l'irradiation locale aux rayons X, l'on devrait utiliser des plâtres, des corsets et autres soins. On a recommandé la testostérone pour l'ostéoporose, mais il est difficile de concevoir l'action de cette hormone sur l'os quand on connaît la pathogénèse de la déminéralisation des os dans le myélome multiple.



La fréquence des infections est bien connue dans le myélome multiple et ceci est dû à la fabrication insuffisante des anticorps.

L'utilisation prophylactique d'antibiotiques devrait être évitée et l'on devrait simplement se contenter de traiter une infection qui s'est déclarée, par l'antibiothérapie appropriée et choisie d'après le test de sensibilité microbienne. Certains auteurs utilisent même en association avec les antibiotiques des gamma globulines.

L'anémie résultant de l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse cède parfois à l'uréthane ou aux corticoïdes s'il existe une composante hémolytique. On doit avoir recours aux transfusions de sang frais pour soulager le malade des désagréables symptômes consécutifs à l'anémie et leur permettre ainsi un peu d'activité.

Faut-il continuer les transfusions chez un malade devenu grabataire et chez qui la maladie est très évoluée ? Ceci relève du jugement du médecin traitant.

#### DUREE DE LA MALADIE

Il est difficile d'apprécier les facteurs qui ont une influence sur l'évolution de la maladie.

Chez les malades dont les étalements médullaires ne comportent que des formes matures de plasmocytes, l'évolution semble être moins rapide que chez ceux qui présentent un envahissement diffus de la moelle par des éléments cellulaires très immatures.

Toutefois, la plupart des malades ont une formule cellulaire panachée et quand on est en présence de maladie rénale, d'infections et d'anémie, il est bien évident que le pronostic ne repose pas sur la seule morphologie des cellules.

En général, les malades atteints de myélome multiple meurent dans les deux années qui suivent de début de la maladie, ou plutôt dans les deux années qui suivent l'installation clinique d'une symptomatologie évidente.

Certains auteurs ont soutenu que chez les malades traités par l'uréthane, la durée de la maladie pouvait aller jusqu'à deux ans et demi de moyenne. Mais ceci est difficile à évaluer dans cette maladie dont l'évolution spontanée comporte des rémissions capricieuses.



## CONCLUSIONS

Le myélome multiple, maladie exceptionnellement intéressante est une affection rare que l'on semble rencontrer avec une fréquence accrue et que l'on sait mieux reconnaître.

Cliniquement, l'apparition de douleurs, surtout dorsales, une anémie ou une protéinurie non expliquées chez un malade âgé, doivent faire suspecter la maladie. L'importance au point de vue du diagnostic des lésions osseuses sur les clichés radiographiques, de la ponction médullaire et de l'emploi de l'électrophorèse du sérum et des urines, a été mise en relief au cours de cet exposé.

Le traitement du myélome multiple, tout comme celui des maladies cancéreuses est peu efficace. Cependant on a pu obtenir quelques rémissions chez certains malades traités par l'uréthane ; les irradiations locales des lésions osseuses améliorent sensiblement les douleurs.

Les aberrations du métabolisme protidique dans le myélome multiple sont un aspect fascinant de la maladie et posent les problèmes fondamentaux de la synthèse des globulines dans les maladies à plasmocytes. Le rôle de ces protéines dans la pathogénèse des lésions rénales et celui de la para-amyloïdose a été discuté à la lumière des récentes acquisitions immunologiques et physico-chimiques.



Vu , le Président de Thèse

Vu , le Doyen de la Faculté

Professeur G. MARCHAL

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE



## BIBLIOGRAPHIE

### TRAITEMENT

- ALEKSEEV GA., PETROV KLA: Expérience avec la Sarcolysine dans le Myélome Multiple. Probl Gemat. 6:3-10. Déc 61. ( Rus ).
- ALEKSEEV GA., PETROV KLA: Expérience avec la Sarcolysine dans le Myélome Multiple. Probl Gemat. 6:301-9. 1961. ( Ang ).
- AUSTIN C., BERGSAGEL DE., SPRAGUE CC: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemother Rep 21:107-12. Août 62. VI: Metasarcolysin.
- BAGNENA CANDELA R., FORLEZZA BOVER G: Doses massives de Prednisone dans le traitement du Myélome Multiple. Med Esp. 47:126-9. Fev 62. (Esp)
- BAISOGOLOV GD., DOSHCHEENKO VN., CHIZH AS: Un cas de traitement avec succès à la Sarcolysine d'un malade atteint de Myélome multiple. Probl Gemat. 6:51-4. Août 61. ( Rus ).
- BAISOGOLOV GD., DOSHCHEENKO VN., CHIZH AS: Un cas de traitement avec succès à la Sarcolysine d'un malade atteint de Myélome Multiple. Probl Gemat. 6:561-4. 1961. ( Ang ).
- BERGSAGEL DE: Phase II trials of Mitomycin C, AB-100, NSC-1026, L-Sarcolysin, and meta-Sarcolysin in the treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemther Rep. 16:261-66. Fév. 62.
- BERGSAGEL DE., SPRAGUE CC., ROSS SW: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. I: Plan of Study. Cancer Chemother Rep. 21:75-80. Août 62.
- BERGSAGEL DE., ROSS SW., DAVIS P: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. II: Mitomycin C (NSC-26980) Cancer Chemother Rep. 21:75-80. Août 62.
- BERGSAGEL DE., SPRAGUE CC., AUSTIN C., GRIFFITH KM: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. IV: L-Phenylalanine mustard ( NSC-8806 ) Cancer Chemother Rep 21:87-99. Août 62.
- BERGSAGEL DE., ROSS SW., BAKER DT: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. V: 1-Aminocyclopentanecarboxylic Acid ( NSC-1026 ) Cancer Chemother Rep 21:101-6. Août 62.



TRAITEMENT ( suite )

- BROWN CL. BERGSAGEL DE. LEVIN WC: Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of Multiple Myeloma. III: AB-100 (NSC-37095) Cancer Chemother Rep. 21:81-5. Août 62.
- CHIGIRINSKII AN: Treatment of Multiple Myeloma with Sarcolysin combined with ACTH and Steroids. Vop Onkol (Ang) 7(7):49-54. 1961.
- FASS H: Sur le traitement cytostatique dans le Plasmocytome. Med Msch. 16:389-93. Juin 62 ( All ).
- GREENBERG J. STUWITSKY A. WEIFUSE L. LEVY RN. RAI KR. DUDLEY HC: Therapy of Multiple Myeloma with Y 90. J Lab Clin Med 59:898-904. Juin 62.
- GRIGOR'YANTS AN. VOLKOVA M.: Sur le traitement du Myélome Multiple. Sovet Med 26:20-3. Juil 62. ( Rus ).
- HARTWEG H: Sur les problèmes de la coordination du traitement par irradiations et du traitement cytostatique dans les Hémoblastoses. Radiologe (Berlin) 2:287-90. Août 62. ( All ).
- KOERTGE P: Sur le traitement des réticuloses malignes avec les esters de la phosphamide et les cortico-stéroïdes. Folia Haemat. ( Frankfurt ) 6:289-93. Oct 61. ( All ).
- KOZYREVA AL: Sur les aspects cliniques et le traitement du Myélome Multiple. Med Radiol ( Moskwa ) 7:22-7. Jan 62. ( Rus ).
- KRANT MJ. IZARD DM. ABADI A. CAREY RW: Treatment of Multiple Myeloma With 1-Aminocyclopentanecarboxylic Acid ( NSC-1026 ). Cancer Chemother Rep. 22:59-64. Sept 62.
- LIEBLING ME. GRIZZLE J. HAMMACK W. RNUDES RW: Comparison of Chlorambucil and Prednisone with Urethane and Prednisone regimens in the treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemother Rep. 16:253-5. Fev 62.
- MASS RE: A comparison of the effect of Prednisone and a Placebo in the treatment of Multiple Myeloma. Cancer Chemother Rep. 16:257-9. Fev 62.
- MOLONEY WC. HOGAN JA: The management of Multiple Myeloma. Med Clin N Amer 46:1379-85. Sept 62.
- SKOOG WA. ADAMS WS: Metabolic balance studies of a patient with Multiple Myeloma given combined ACTH-androgens therapy. Comparisons of 3 androgens administered in varying dosage on exchanges of Ca, P, and Nitrogen. Metabolism 11:614-25. Jan 62.



TRAITEMENT ( fin )

SKOOG WA. ADAMS WS: Multiple Myeloma with a large extramedullary plasmocytoma of the thorax treated with Prednisone and radiation; metabolic balance study demonstrating unusual beneficial systemic effects of radiation ablation of the plasmocytoma. Stanford Med Bull. 20:87-101. Août 62.

SKOOG WA. ADAMS WS. Mc DONALD NS: Metabolic balance dan Sr 85 study of a patient with Multiple Myeloma treated with Corticosteroids and androgens. Metabolism. 11:421-34. Avr 62.

VOLK H. ROBERTS TW. COOPER P. GOLDRING IP: The effect of 5-fluorouracil in human cancer in millipore diffusion chambers in vivo. Cancer Chemother Rep. 21:13-21. Août 62.

WOODRUFF MW. MURPHY WT. HODSON JM: The use of combination 5-fluorouracil and supervoltage irradiation therapy in advanced carcinoma of the urinary bladder; a preliminary report. Cancer Chemother Rep. 21:123-7. Août 62.



SANG

- AUDRAN R. FINE JM. MOULLEC J. MATTE C: Les facteurs Gm-a, Gm-b, Gm-x des groupes sanguins chez 79 sujets atteints de myélome multiple. Rev Franc Etudes Clin Biol 6:807-11. Oct 61.
- BIZERTE G. HAVEZ R. LEROY N: Electrophoretical and immunological study of normal and myelomatous reduced and alkylated gammaglobulins. CR Acad Sci ( Paris ). 255:158-60. 6 Août 62.
- BOLOGNESI G. PIGNATARO L. RIZZA O. MARINONI GF: Investigations de la dysglobulinémie dans le plasmocytome. Prog Med (Nap)17:868-70. Déc61.
- BRZOZA H. LAHAV M: Myeloma serum protein fraction ressenbling urinary Bence-Jones protein. Bull Res Counc Israel ( Exp Med ) 9E:131-42. Déc 61.
- BUBLEWSKA B. BIELAWSKI W. HEGNER KUROWSKA A: Coma paraprotéïnémique. Pol Arch Med Wewnet. 32:259-63. 1962. ( Pol ).
- BUFANO M: Sur la signification des tableaux des troubles des protéines sanguines dans le myélome et la myélomatose. Policlinico ( Prat ) 69:453-61. Mars 62. ( It ). et dans Minerva Med 53:1037-43. 7 Avr62
- BUFFE D. TERNYNCK T. BURTIN P: Etude quantitative de la beta2 M globuline dans les sérums du myélome. Rev Franc Etud Clin Biol. 7:292-3. Mars 62.
- CIRLA E. SALTERI F. COLOMBO B: Observations sur les caractéristiques hydrates de carbone sériques chez des malades atteints de myélome multiple et de maladie de Waldenström. Haemat Lat. 4:303-11. Juil-Sept 61. ( It ).
- COMOLI G. PEROLINI G. CASTANO L: A propos d'un cas de plasmocytome avec alpha 2 globuline. Minerva Med. 53:1788-92. 9 Juin 62. ( It ).
- CONN HO. KLATSKIN G: Criteria for identification of homogeneous electrophoretic peaks in multiple myeloma. Yale J Biol Med 35:84-95. Août62
- COPPOLA G: Sur un cas de leucémie à plasmocytes (observations anatomopathologiques). Policlinico (Prat) 69:80-8. 15 Jan 62.( It ).
- CORTAN RS. FORTNER JG: Serum protein abnormality in a transplantable plasmocytoma of the Syrian Golden Hamster. J Nat Cancer Inst. 28:1193-205. Mai 62.



SANG ( suite )

- IMAHORI K. MOMOI H: Globulin and myeloma: the structural characterisation of gamma globulins and myeloma proteins. Arch Biochem. 97:236-42. Mai 62.
- IMHOFF JW. BALLIEUX RE: Atypical beta 2 A myeloma. A clinical study of 10 patients with fast sedimenting ( S 20 equals 8-12 S ) serum paraproteins and an immunochemical analysis of these pathological protein components. Acta Med Scand. 170:449-59. Oct 61.
- IMHOFF JW. BALLIEUX RE: Atypical beta 2 A myelomas, a new entity among the group of paraproteinemias. Ned T Geneesk 106:694-6. 31 Mars 62.
- KANZOW U. BOEHM P. KUHN F: Sur le contenu en hydrates de carbone des paraprotéines. Klin Wschr. 39:1236-44. 1 Déc 61. ( All ).
- KANZOW U. FRANKEN G. KUHN F: Différenciation des paraprotéines dans le plasmocytome et la macroglobulinémie de Waldenström. Deutsch Med Wschr. 86:2437-41. Déc 61. ( All ).
- KISILIENSKI E: Coma paraprotéïnémique dans le myélome multiple. Pol Arch Med Wewnet. 32:265-70. 1962. ( Pol ).
- KLIMA R. RETTENBACHER-DABUBNER H. RIEDER H: Myelomalike paraproteinemia in osteomyosclerosis. Wien Z Inn Med. 43:189-99. Mai 62. (All).
- KODOLOVA IM. PAVLIKHINA LV. SHKROB OS: Plasmocytome extra médullaire avec manifestations de dysprotéïnémie. Probl Gemat(Ang)6:490-5. 1961.
- KORMAN S. CORCORAN C. FINE S. LIPPINCOTT SW: Comparison of labeled beta and gamma globulins metabolism in multiple myeloma. J Lab Clin Med 59:371-80. Mars 62.
- KRYLOV AA. USHAKOV BN. CHIGIRINSKII AN: Sur la signification clinique de l'électrophorèse des protéines sériques dans le myélome multiple. Lab Delo. 8:16-20. Juin 62. ( Rus ).
- LEPOW H. SCHOENFELD MR. MESSELOFF CR. CHU F: Non prostatic causes of hyperphosphatasia: report of a case due to multiple myeloma. J Urol. 87:991-3. Juin 62.
- LIPPINCOTT SW. KORMAN S. HUGHES WL: Turnover of autologous and homologous labeled gamma globulin in multiple myeloma. Arch Path ( Chic ). 70:467-75. Oct 60.



SANG ( Suite )

- CREYSSSEL R. MANUEL Y. RICHARD GB. FINE JM: Sur la nature hétérogène des paraprotéines dans les beta myélomes. Rev Franc Etud Clin Biol. 7:253-9. Mars 62.
- DULAC JF. DOURY P. BEN-ZENOU A. WEIL B. GAUBERT Y: Syndrome de Waldenström et maladie de Kahler. A propos d'un cas de syndrome réticulo-lympho-plasmocytaire avec dysglobulinémie massive. Presse Med . 70:459-61. 24 Fév 62.
- FAHEY JL. LAWLER SD: Facteurs Gm. dans les fractions gamma globuliniques normales, les protéines du myélome et les macroglobulines. J Nat Cancer Inst. 27:973-81. Nov 61.
- FAHEY JL: Chromatographic studies of anomalous gamma, beta 2A and macroglobulins and normal gamma globulins in myeloma and macroglobulinemia sera. J Biol Chem 237:440-5. Fév 62.
- FINE JM. CREYSSSEL R: Contribution à l'étude immunochimique des "globulines anormales" dans le sang au cours du myélome. Rev Franc Etudes Clin Biol. 6:766-72. Oct 61.
- FINE JM. DORMONT J. MERY JP. CREYSSSEL R. GROULADE R. DEBRAY-SACHS M: Etudes sur la nature d'une pyroglobuline sérique observée durant un myélome. Rev Franc Etudes Clin Biol. 6:864-70. Nov 61.
- FRANKLIN EC: 2 types of gamma 1 A globulin in sera from normals and patients with multiple myeloma. Nature (London).195:393-4. Juil 62.
- FRENKEL EP. TOURTELLOTE CD: Elevated serum acid phosphatase associated with multiple myeloma. Case report with tissue enzyme assay. Arch Int Med ( Chicago ). 110:345-9. Sept 62.
- GABUZDA TG: The turnover and distribution of I 131 labeled myeloma and macroglobulin proteins. J Lab Clin Med. 59:65-80. Jan 62.
- GIACOMAZZI G: Fibrinolyse dans le myélome et la macroglobulinémie de Waldenström. Haemat Lat. 4:313-26. Juil-Sept 61. ( It ).
- GOVANELLI E. DONATI G: Electrophorèse du sang de la moelle osseuse et du sang périphérique dans le myélome. Minerva Med 53:1061-2. 7 Avr 62.
- GOETZ H. SCHEIFFARTH F: On the changes in serum subfractions, especially of beta immune fractions, in the course of myeloma disease. Acta Haemat; ( Basel )25:361-7. 1961.



SANG ( fin )

- LOLLIS B. BALDASSARE G: Protéines et glycoprotéines dans les myélomes et les formes myélomateuses. Minerva Med. 53:1069-70. 7 Avr 62. (It).
- MUCCI P. GRIGNAFFINI GF: La vitesse de sédimentation des leucocytes dans le plasmocytome. Haematologica. 47:277-84. 1962. ( It ).
- NAGANNA B. RAO BR. VENKAIAH KR. RAO PL: Isolation of a protective gamma globulin fraction interfering with the zinc sulfate turbidity test. J Clin Path. 15:73-5. Jan 62.
- PARASKEVAS F. HEREMANS J. WALDENSTROM J: Cytology and electrophoretic pattern in gamma 1 A (beta 2 A) myeloma. Acta Med Scand. 170:575-89. Nov 61.
- PEETOM F. KRAMER E: Immuno-electrophoretic investigation of the rho proteins (pre-albumins) of some pathological sera. Vox Sang. 7:298-304. 1962.
- PIGNATARO L. BOLOGNESI G. MARINONI GF. RIZZA O: Présence de macroglobulines pathologiques et physico chimiques dans un cas de plasmocytome. Boll Soc Ital Biol Sper. 38:228-31. 15 Mars 62. ( It ).
- PIZZOFERRATO A. SILVELLO L: Variations de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse dans le plasmocytome. Chir Organi Mov. 51:1-15. Mars 62. (It)
- POULIK MD. EDELMAN GM: Comparison of reduced alkylated derivatives of some myeloma globulins and Bence-Jones proteins. Nature ( London ) 191:1274-6. 23 Sept 61.
- RICCI C. ROULET DL. COSCIA GC: Immuno-electrophoretic research on the serum of patients with multiple myeloma. Minerva Med. 52:3697-710. 27 Oct 61.
- RIZZA O. MARINONI GF. PIGNATARO L. BOLOGNESI G: Présence de macroglobulines chez des sujets atteints de myélome multiple. Boll Soc Ital Biol Sper. 38:339-40. 15 Avr 62. ( It ).
- ROULET DL. SPENGLER GA. HASSIG A: Immuno-electrophoretic studies on paraproteins. Vox Sang. 7:281-97. 1962.
- SOCHMAN J. MALASKOVA V: A new simple screening test of serum paraprotein in multiple myeloma. Clin Chim Acta 7:383-7. Mai 62.
- TARAIL R. BUCHWALD KW. HOLLAND JF. SELAWRY OS: Misleading reductions of serum Na and Cl associated with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma. Proc Soc Exp Biol Med 110:145-8. Mai 62.
- WARD DN. SUGAE KI. GORGURAKI V. JIRGENSONS B: Chemical characterisation of myeloma globulins. Texas Rep Biol Med 20:476-83. Fall 62.



DIAGNOSTIC ( radiologie,pathologie )

BANDMAN M: Myélome Multiple. Harefuah 62:134-7. 15 Fév 62. ( Israël ).

BARDEN RP: The Multiple Myeloma syndrome and its implications. Amer J Roentgenol. 87:1140-5. Juin 62.

CALDWELL I: Extramedullary plasmocytoma. Case for diagnosis. Proc Roy Soc Med. 55:319-20. Avr 62.

CARELLI E. LASI C. FAZIO M: Considérations sur un cas de plasmocytome d'aspect pseudo tumoral. Minerva Med 52:3721-5. 27 Oct 61 ( It )

DESORGHIER G. BAYART M: Plasmocytome solitaire du radius ou ostéite? Ann Chir Infant. 2:153-8. Déc 61 ( Fr ).

DI GUGLIELMO R: Immunologie des plasmocytomes et de la macroglobulinémie de Waldenström. Cancro 14:621-8. 1961.

EDELMAN GM. GALLY JA: The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal Gamma globulins. Exp Med. 116:207-27. 1 Août 62.

HURLIMANN J. SCHEIDEGGER JJ: Diagnostic du Myélome Multiple. Rev Med Suisse Rom. 82:47-52. Jan 62.

JIRKOVA R. KOD'OUSEK R: Myélome plasmocytique avec cryoglobulinémie et troubles cutanés. Cesk Derm. 36:41-4. Fév 61 ( Tchèque ).

JOHNSON Jr. JOHNSTON G: Chronic pyelonephritis with clinical features suggestive of myelomatosis. Med J Aust.49(1):169-71. 3 Fév 62.

KAPPELER R: Considérations sur les aspects cliniques des tableaux de la maladie paraprotéïnémique. Bull Schweiz Akad Wiss. 17:216-27. Oct 61 ( All ).

KAPPELER R. SPENGLER GA. ROULET DL. RIVA G: Sur les Beta2 A paraprotéïnoses Schweiz Med Wschr. 91:1151-3. 30 Sept 61 ( All ).

KINT A: Les manifestations cutanées de la maladie de Kahler. Arch Belg Derm Syph. 17:148-60. Juin 61.

LOUTSIDES E: Une nouvelle méthode de diagnostic du Myélome Multiple: la réaction de gel solidification du sérum sanguin à l'uréthane. Presse Med 70:1211-2. 19 Mai 62.



DIAGNOSTIC ( radiologie, pathologie ) ( suite )

LYNCH EC: Uric acid metabolism in proliferative diseases of the marrow.  
Arch Int Med. 109:639-53. Juin 62.

MAGNER JW. COLUM Sister: Dysproteinemias. J Irish Med Ass 50:145-50. Juin62.

MAZABRAUD A. SEZE S de: Aspects anatomopathologiques des lésions osseuses  
dans le Myélome Multiple. Sem Hôp Paris 38:951-7. 14 Mars 62.

MICHON P. LARCAN A. STREIFF F. WYN J de: Leucémie à plasmocytes. Revue  
critique. Essai de classification. Rev Med Nancy 87:243-52. Mars62.

MICHON P. RAUBER G. LARCAN A. BURTIN P. STREIFF F. PETERS A: Leucose plas-  
mocytaire sans trouble des protéines sanguines ou protéinurie.  
Nouv Rev Franc Hemat. 1:612-4. Juil-Août 61.

MOSELEY JE: Patterns of bones changes in multiple myeloma. J Mount Sinai  
Hosp. N.Y. 28:511-36. Nov-Déc 61.

MUSSER AW: Myeloma proteins. J Indiana Med Ass. 55:1177-80. Août 62.

OLMER J. MONGIN M. MURATORE R: Leucose plasmocytaire ( à propos de 2 cas )  
Nouv Rev Franc Hémat. 1:614-5. Juil-Août 61.

OLMER J. MONGIN M. MURATORE R: Leucémie à plasmocytes (à propos de 2 cas)  
Presse Med 69:2245-8. 22 Nov 61.

OLMER J. MONGIN M. DENIZET D: Quelques considérations sur le Myélome Mul-  
tiple ( à propos de 25 cas ). Marseille Med 99:1-22. 1962.

OSSELMAN EF: The plasmocytic dyscrasias. Plasma cell myeloma and primary  
macroglobulinemia. Amer J Med 31:671-5. Nov 61.

PATLALA J. PERRET L: Pulmonary manifestations in multiple myeloma. Dis  
Chest 42:117-8. Juil 62.

PICHLMAYR R: Sur un sarcome de la moelle osseuse avec différenciation à  
plasmocytes. Path Microbiol ( Basel ). 24:1065-71. 1961.

PROWSE CM. BLECHER TE: Exfoliated " myeloma cells " in the urine in a  
case of Multiple Myeloma. J Clin Path 15:319-20. Mars 62.



DIAGNOSTIC ( radiologie, pathologie ) ( fin )

RICHMOND HG. OHNUKI Y. AWL A. POMERAT CM: Multiple myeloma. An in vitro study. British J Cancer. 15:692-700. Sept 61.

SALAMONE L: Sur quelques aspects inhabituels de la maladie myélomateuse. Riforma Med 75:1183-7.

SEPPALA P. NIKKARI T. NANTO V: Physico-chemical properties of a urinary protein in a case of multiple myeloma. Scand J Clin Lab Invest 13:665-7. 1961.

SCHMUZIGER P. FLURY R: Troubles des métabolismes du Calcium et du Phosphore dans le myélome multiple. Schweiz Med Wschr. 92:1085-90. 8 Sept 62. ( All ).

THIERS H. COLOMB D. MOULIN G: Amylose systématisée de Lubarsh-Pick avec manifestations viscérales, symptomatique d'une maladie plasmocytaire, sans myélome décelable cliniquement. Bull Soc Franc Derm Syph. 68:523-5. Juin-Juil 61.



## COMPLICATIONS

- ABOUNA JM: Myelomatosis presenting with acute intestinal obstruction. Postgrad Med J. 38:468-70. Août 62.
- AITA JA: The neurologic manifestations of lymphoma, leukemia and multiple myeloma ( including polycythemia vera and macroglobulinemia ) Nebraska Med J. 47:142-8. Mars 62.
- BALDRY PE. ROYDS JD: Respiratory infections in myelomatosis. Thorax 16:291-6. Sept 61.
- BIGNAMI A. BENETLZZO B: Plasmocytome rétropéritonéal avec amylose généralisée. Haematologica. 46:833-46. 1961 ( It ) .
- BOGDANIKOWA B. STANKOWSKA K: Sensibilisation au froid dans le myélome multiple. Pol Tyg Lek. 16:1460-3. 18 Sept 61 ( Pol ).
- BOULET P. MIROUZE J. PAGES A. BARJON P. FABRE S. JAFFIOL C: Ponction biopsie du rein et néphropathie kahlerienne ( 8 cas ). J Urol Nephrol ( Paris ) 68:89-98. Jan-Fév 62.
- BOWDLER AJ. PRANKERD TA: Anemia in the reticuloses. Brit Med J. 5286:1169-75. 28 Avr 62.
- CAUCHIE C. KENIS Y. POTVLIERGE P. SMULDERS J. GOMPEL C. LAMBERT PP: Manifestations rénales du Myélome. J Urol Néphrol ( Paris ) 68:41-56. Jan-Fév 62.
- CORNES JS. JONES TG. FISCHER GB: Gastroduodenal ulceration and massive hemorrhage in patients with leukemia, multiple myeloma and malignant tumors of lymphoid tissue. Gastroenterology: 41:337-44. Oct 61.
- COWAN MA: Ulceration of the skin in multiple myeloma. Brit J Derm 73:415-8. Nov 61.
- DEROT M. LEGRAIN M. HERMANN G. VLAUX-SAINT-CYR de. ROUDIER R: Etude des manifestations rénales et des troubles protidiques dans 2 cas de lymphoréticulopathies malignes. J Urol Néphrol ( Paris ) 68:104-15. Jan-Fév 62.
- FRANCOIS J. RABAËY M: Corneal dystrophy and paraproteinemia. Amer J Ophthalm. 52:895-901. Déc 61
- FRUHLING L. KEMPF J. CHADLI A: Amyloïdose dans les maladies plasmocytiques malignes: para amyloïdose. Anat Path ( Paris ) 7:87-117 Jan-Mars 62.



## COMPLICATIONS ( suite )

- GARCIN R. MALLARME J. RONDOT P: Névrite dysglobulinémique. Presse Med 70:111-4. 20 Jan 62.
- GUERRIER Y. PAGES A. COLOMER E: Plasmocytome des cavités nasale et paranasale et du pharynx. Montpellier Med 59:449-62. Mai 62.
- HAMILTON EB. BYWATERS EG: Joint symptoms in myelomatosis and similar conditions. Ann Rheum Dis. 20:353-62. Déc 61.
- KIRCHMAIR H: Formes relativement inhabituelles de coma. Hippokrates. 32:843-8. 15 Nov 61. ( All ).
- LARSSON SO: Myeloma and pernicious anemia. Acta Med Scand. 172:195-205. Août 62.
- MICHON P. LARCAN A. STREIFF F: Les néphropathies dysglobulinémiques. Bull Med ( Paris ) 75:121-5. Mai 61. et dans Rev Med Franc. 42 ( 5 ).
- MITURZINSKA H: Insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse dans le myélome multiple. Pol Tyg Lek. 17:224-6. 5 Fév 62. ( Pol ).
- NASI C. TESTONI PP: Plasmocytose aigüe leucémique. Minerva Med 53:2066-71 4 Juil 62.
- OJEA M. UCHA UDABE R. CARMENA A: Polyglobulie et polynévrite au cours du myélome multiple. Prensa Med Argent. 48:1457-60. 19 Mai 61. (Esp).
- OLMER J. CASANOVA P. MURATORE R. KNEBELMANN G: Hazards de l'urographie intra-veineuse dans le myélome. J Urol Néphrol ( Paris ). 68:84-9. Jan-Fév. 62.
- PURI PS. PRAGAG VS: Kidney in multiple myeloma. Renal biopsy case report. Indian J Med Sci. 16:145-8. Fév 62.
- RUBENS DUVAL A. VILLIAUMEY J. LEYMARIOS J: Pancréatite nécrotique causée par obstruction canaliculaire et maladie de Kahler. Sem Hôp Paris 37:3541-7. 20 Déc 61.
- VASSAR PS. CULLING CF: Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis. Arch Path ( Chic ). 73:59-63. Jan 62.
- VERMATHEN H: Le tableau clinique du plasmocytome. Landarzt. 37:1189-92. 31 Oct 61. ( All ).





